



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

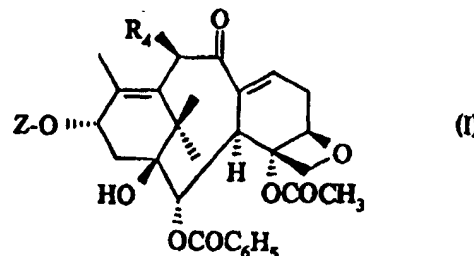
(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 305/14, A61K 31/335	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/23472 (43) Date de publication internationale: 3 juillet 1997 (03.07.97)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/02030 (22) Date de dépôt international: 19 décembre 1996 (19.12.96) (30) Données relatives à la priorité: 95/15380 22 décembre 1995 (22.12.95) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BOUCHARD, Hervé [FR/FR]; 7, allée de la Prévôté, F-94320 Thiais (FR). COMMERÇON, Alain [FR/FR]; 1 bis, rue Charles-Floquet, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR). (74) Mandataire: LE PENNEC, Magali; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).		(81) Etats désignés: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: NOVEL TAXOIDS, PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre: NOUVEAUX TAXOIDES, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

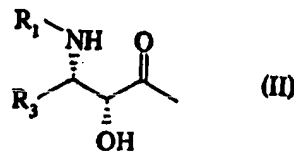
(57) Abstract

Novel taxoids of general formula (I), the preparation thereof and pharmaceutical compositions containing same, are disclosed. In general formula (I), Z is a hydrogen atom or a radical of general formula (II), wherein R₁ is an optionally substituted benzoyl, furoyl or thenoyl radical or a radical R₂-O-CO- where R₂ is an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl, optionally substituted phenyl or heterocyclyl radical; R₃ is an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, phenyl, naphthyl or aromatic heterocyclic radical; and R₄ is a hydrogen atom or a hydroxy radical or an alkoxy, alkenyloxy, optionally substituted alkynyloxy, alkanoyloxy, alkenoyloxy, alkynoyloxy, cycloalkanoyloxy, aroyloxy, alkoxyacetyl, alkylthioacetyl, alkylloxycarbonyloxy radical, or a cycloalkyloxy, cycloalkenyloxy, carbamoyloxy, alkylcarbamoyloxy or dialkylcarbamoyloxy radical. The novel products of general formula (I), wherein Z is a radical of general formula (II), have remarkable antitumoral and antileukemic properties.



(57) Abrégé

Nouveaux taxoïdes de formule générale (I), leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent. Dans la formule générale (I), Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II), dans laquelle R₁ représente un radical benzoyle éventuellement substitué, furoyle ou thényle ou un radical R₂-O-CO- dans lequel R₂ représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalcoyle, phényle éventuellement substitué ou hétérocyclyle; R₃ représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, cycloalcényle, phényle, naphthyle ou hétérocyclique aromatique; R₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy ou un radical alcoxy, alcényloxy, alcynoyloxy, cycloalkanoyloxy, aroyloxy, alkoxyacétyle, alcylthioacétyle, alcylloxycarbonyloxy, ou un radical cycloalcoyloxy, cycloalcényloxy, carbamoyloxy, alcoylcarbamoyloxy, dialcoylcarbamoyloxy. Les nouveaux produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) présentent des propriétés antitumorales et antileucémiques remarquables.



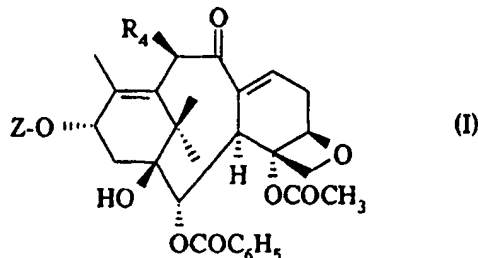
UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brazil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LJ	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

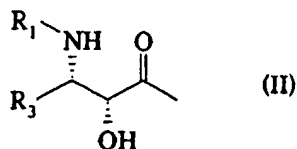
**NOUVEAUX TAXOÏDES, LEUR PRÉPARATION ET LES COMPOSITIONS
PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT**

La présente invention concerne de nouveaux taxoïdes de formule générale :



5 dans laquelle

Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale :



dans laquelle :

- R₁ représente un radical benzoyle éventuellement substitué par un ou
 10 plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes
 d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy
 contenant 1 à 4 atomes de carbone ou trifluorométhyle, thénoyle ou furoyle ou un
 radical R₂-O-CO- dans lequel R₂ représente :
- un radical alcoyle contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8
 - 15 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle
 contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone,
 bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement
 substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les
 radicaux hydroxy, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont
 - 20 chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino,
 pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4
 atomes de carbone ou par un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4

atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle (éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone), cyano, carboxy ou alcoxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

5 - un radical phényle ou α - ou β -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical hétérocyclique aromatique à 5 chaînons choisi de préférence parmi les radicaux furyle et thiényle,

10 - ou un radical hétérocyclyle saturé contenant 4 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,

R_3 représente un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle ou α - ou β -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, aralcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonyl- amino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, ou un hétérocycle aromatique ayant 5 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, aryles, amino, alcoylamino, dialcoylamino, alcoxycarbonylamino, acyle, arylcarbonyle, cyano, carboxy, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle ou alcoxycarbonyle, étant entendu que, dans les substituants des radicaux phényle, α - ou β -naphtyle et hétérocyclyles aromatiques, les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone et que les radicaux alcényles et alcynyles

contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou α - ou β -naphtyles,

R_4 représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy ou un radical alcoxy contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcényloxy
5 contenant 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcynyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, cycloalcoyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, alcanoyloxy dont la partie alcanoyloxy contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcénoyloxy dont la partie alcénoyloxy contient 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite
10 ou ramifiée, alcynoyloxy dont la partie alcynoyloxy contient 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, cycloalcanoyloxy contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcoxyacétyloxy dont la partie alcoyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcoylthioacétyloxy dont la partie alcoyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcoyloxycarbonyloxy dont la partie alcoyle contient 1 à 6
15 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoylthio contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical carboxy, alcoyloxycarbonyloxy dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, cyano, carbamoyloxy, N-alcoylcarbamoyloxy ou N,N-dialcoylcarbamoyloxy dont chaque
20 partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou forme avec l'atome d'azote auquel elle est liée un radical hétérocyclique saturé contenant 5 ou 6 chaînons et éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle ou un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle
25 contient 1 à 4 atomes de carbone, ou bien R_4 représente un radical carbamoyloxy, alcoylcarbamoyloxy dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylcarbamoyloxy dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou un radical benzoyloxy ou hétérocyclylcarbonyloxy dans lequel la partie hétérocyclique représente un hétérocycle aromatique 5 ou 6 chaînons contenant un ou plusieurs
30 hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote.

De préférence les radicaux ayles pouvant être représentés par R_3 sont des radicaux phényles ou α - ou β -naphtyles éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, ayles, arylalcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyl, carbamoyl, dialcoylcarbamoyl, cyano, nitro et trifluoro-méthyle, étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone, que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux ayles sont des radicaux phényles ou α - ou β -naphtyles.

De préférence les radicaux hétérocycliques pouvant être représentés par R_3 sont des radicaux hétérocycliques aromatiques ayant 5 chaînons et contenant un ou plusieurs atomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre, éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, ayles contenant 6 à 10 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, aryloxy contenant 6 à 10 atomes de carbone, amino, alcoylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, acylamino dont la partie acyle contient 1 à 4 atomes de carbone, alcoxycarbonylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, acyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, arylcarbonyl dont la partie aryle contient 6 à 10 atomes de carbone, cyano, carboxy, carbamoyl, alcoylcarbamoyl dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylcarbamoyl dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxycarbonyl dont la partie alcoxy contient 1 à 4 atomes de carbone.

De préférence le radical R_4 représente un radical hydroxy ou un radical alcoxy droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone ou un radical alcanoyloxy contenant 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical méthoxy, éthoxy, méthylthio, éthylthio, un radical carboxy, méthoxycarbonyl, éthoxycarbonyl, cyano, carbamoyl, N-méthyl-carbamoyl, N-éthylcarbamoyl, N,N-diméthyl-

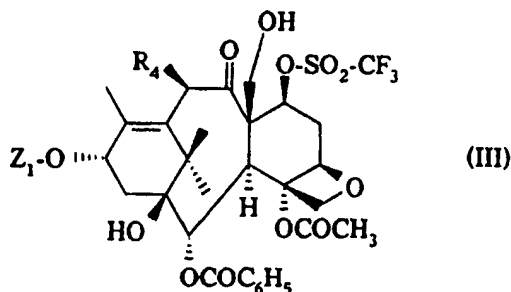
carbamoyle, N,N-diéthylcarbamoyle, N-pyrrolidinocarbonyle ou N-pipéridinocarbonyle.

Plus particulièrement, la présente invention concerne les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R₁ représente un radical benzoyle ou un radical R₂-O-CO- dans lequel R₂ représente un radical tert-butyle et R₃ représente un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore) et les radicaux alcoyles (méthyle), alcoxy (méthoxy), dialcylamino (diméthylamino), acylamino (acétylamino), alcoxycarbonylamino (tert-butoxycarbonylamino) ou trifluorométhyle ou un radical furyle-2 ou -3, thiényle-2 ou -3 ou thiazolyle-2, -4 ou -5 et R₄ représente un radical hydroxy ou un radical alcoyloxy droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone ou un radical alcanoyloxy contenant 1 à 6 atomes de carbone.

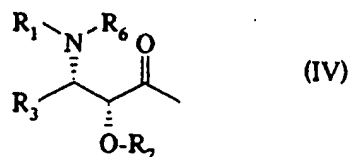
Plus particulièrement encore, la présente invention concerne les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R₁ représente un radical benzoyle ou un radical R₂-O-CO- dans lequel R₂ représente un radical tert-butyle et R₃ représente un radical isobutyle, isobutényle, butényle, cyclohexyle, phényle, furyle-2, furyle-3, thiényle-2, thiényle-3, thiazolyle-2, thiazolyle-4 ou thiazolyle-5, R₄ représente un radical hydroxy, méthoxy ou acétoxy.

Les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) présentent des propriétés antitumorales et antileucémiques remarquables.

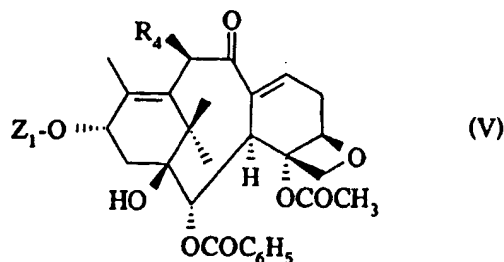
Selon l'invention, les produit de formule générale (I) peuvent être obtenus par chauffage en présence d'un agent d'activation tel qu'un halogénure de métal alcalin (chlorure de sodium), ou un azoture de métal alcalin (azoture de sodium) ou un sel d'ammonium ou de silice d'un produit de formule générale :



dans laquelle R_4 est défini comme précédemment et Z_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale :



- 5 dans laquelle, ou bien, R_6 représente un atome d'hydrogène et R_7 représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy, ou bien, R_6 et R_7 forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons, pour obtenir un produit de formule générale :



- 10 dans laquelle Z_1 et R_4 sont définis comme précédemment, suivi éventuellement du remplacement des groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène.

Généralement, la réaction d'élimination est effectuée en opérant dans un solvant organique choisi parmi les éthers (tétrahydrofurane, diisopropyléther, méthyl t.butyléther), les nitriles (acétonitrile), les hydrocarbures aliphatiques halogénés (dichloroéthane) ou les esters aliphatiques (acétate d'éthyle) pris seuls ou en mélange à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

De préférence, R₆ représente un atome d'hydrogène et R₇ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy ou bien R₆ et R₇ forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons.

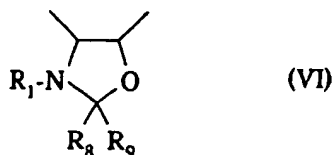
Lorsque R₆ représente un atome d'hydrogène, R₇ représente de préférence un radical méthoxyméthyle, éthoxy-1 éthyle, benzyloxyméthyle, triméthylsilyle, triéthylsilyle, β-triméthylsilyléthoxyméthyle, benzyloxycarbonyl ou tétrahydropyrannyle.

Lorsque R₆ et R₇ forment ensemble un hétérocycle, celui-ci est de préférence un cycle oxazolidine éventuellement mono-substitué ou gem-disubstitué en position -2.

Le remplacement des groupements protecteurs R₇ et/ou R₆ et R₇ par des atomes d'hydrogène peut être effectué, selon leur nature de la manière suivante :

1) lorsque R₆ représente un atome d'hydrogène et R₇ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, le remplacement des groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène s'effectue au moyen d'un acide minéral (acide chlorhydrique, acide sulfurique, acide fluorhydrique) ou organique (acide acétique, acide méthanesulfonique, acide trifluorométhanesulfonique, acide p.toluènesulfonique) utilisé seul ou en mélange en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés, les hydrocarbures aromatiques ou les nitriles à une température comprise entre -10 et 60°C, ou au moyen d'une source d'ions fluorures tel qu'un complexe acide fluorhydrique-triéthylamine ou par hydrogénation catalytique,

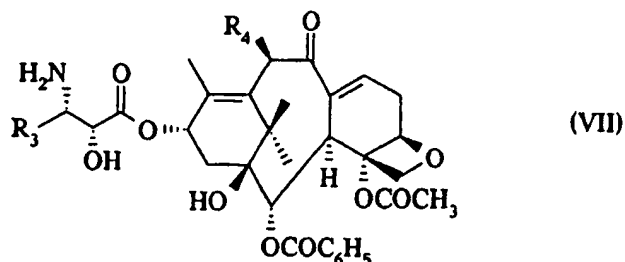
2) lorsque R₆ et R₇ forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons et plus particulièrement un cycle oxazolidine de formule générale :



dans laquelle R₁ est défini comme précédemment, R₈ et R₉, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de

carbone, ou un radical aralcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et la partie aryle représente, de préférence, un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aryle représentant, de préférence un radical phényle
 5 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou bien R₈ représente un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical trihalométhyle tel que trichlorométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle tel que trichlorométhyle et R₉ représente un atome d'hydrogène, ou bien R₈ et R₉ forment ensemble avec l'atome de carbone
 10 auquel ils sont liés un cycle ayant 4 à 7 chaînons, le remplacement du groupement protecteur formé par R₆ et R₇ par des atomes d'hydrogène peut être effectué, selon les significations de R₁, R₈ et R₉, de la manière suivante :

a) lorsque R₁ représente un radical tert-butoxycarbonyl, R₈ et R₉, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle ou un radical aralcoyle
 15 (benzyle) ou aryle (phényle), ou bien R₈ représente un radical trihalométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle, et R₉ représente un atome d'hydrogène, ou bien R₈ et R₉ forment ensemble un cycle ayant de 4 à 7 chaînons, le traitement de l'ester de formule générale (V) par un acide minéral ou organique éventuellement dans un solvant organique tel qu'un alcool conduit au produit de
 20 formule générale :



dans laquelle R₃ et R₄ sont définis comme précédemment, qui est acylé au moyen de chlorure de benzoyle dans lequel le noyau phényle est éventuellement substitué, de chlorure de thényle, de chlorure de furoyle ou d'un produit de formule générale :

25



dans laquelle R_2 est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène (fluor, chlore) ou un reste $-O-R_2$ ou $-O-CO-O-R_2$, pour obtenir un produit de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II).

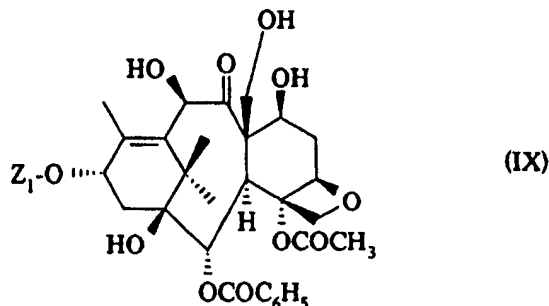
De préférence, le produit de formule générale (V) est traité par l'acide formique à une température voisine de 20°C pour fournir le produit de formule générale (VII).

De préférence, l'acylation du produit de formule générale (VII) au moyen d'un chlorure de benzoyle dans lequel le radical phényle est éventuellement substitué, de chlorure de thényle ou de chlorure de furoyle ou d'un produit de formule générale (VIII) est effectuée dans un solvant organique inerte choisi parmi les esters tels que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle et les hydrocarbures aliphatiques halogénés tels que le dichlorométhane ou le dichloro-1,2 éthane en présence d'une base minérale telle que le bicarbonate de sodium ou organique telle que la triéthylamine. La réaction est effectuée à une température comprise entre 0 et 50°C , de préférence voisine de 20°C .

b) lorsque R_1 représente un radical benzoyle éventuellement substitué, thényle ou furoyle ou un radical R_2O-CO- dans lequel R_2 est défini comme précédemment, R_8 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone et R_9 représente un atome d'hydrogène, le remplacement du groupement protecteur formé par R_6 et R_7 par des atomes d'hydrogène s'effectue en présence d'un acide minéral (acide chlorhydrique, acide sulfurique) ou organique (acide acétique, acide méthanesulfonique, acide trifluorométhanesulfonique, acide p.toluènesulfonique) utilisé seul ou en mélange en quantité stoechiométrique ou catalytique, en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise entre -10 et 60°C , de préférence entre 15 et 30°C .

Le produit de formule générale (III) dans laquelle R_4 représente un radical hydroxy peut être obtenu par action d'un d'un dérivé de l'acide trifluorométhanesulfonique tel que l'anhydride ou le N-phényl trifluorométhane-sulfonimide

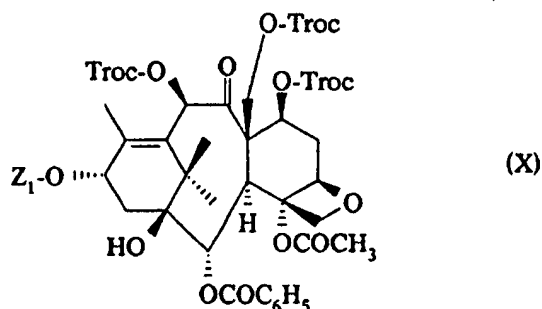
dans un solvant organique inerte tel qu'un hydrocarbure aliphatique éventuellement halogéné comme le dichlorométhane en opérant en présence d'une base organique telle que la pyridine ou une amine aliphatique tertiaire comme la triéthylamine à une température comprise entre -50 et 20°C sur un produit de formule générale :



5

dans laquelle Z₁ est défini comme précédemment.

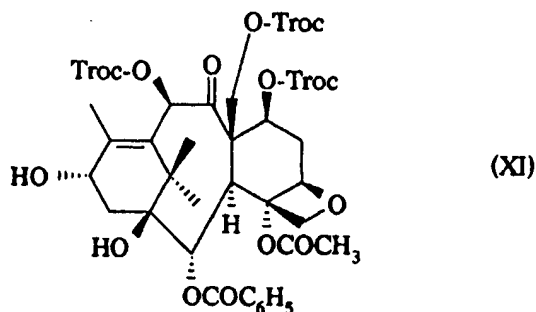
Le produit de formule générale (IX) peut être obtenu à partir d'un produit de formule générale :



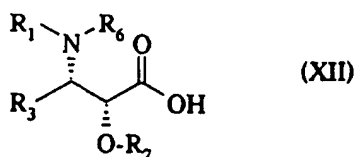
- 10 dans laquelle Z₁ est défini comme précédemment et Troc représente le radical trichlor-2,2,2-éthoxycarbonyle par action du zinc éventuellement associé à du cuivre en présence d'acide acétique à une température comprise entre 20 et 60°C ou au moyen d'un acide minéral ou organique tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide acétique en solution dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone ou dans un ester
- 15 aliphatique tel que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle en présence de zinc éventuellement associé à du cuivre.

Le produit de formule générale (X) dans laquelle Z₁ représente un radical de formule générale (IV) dans laquelle R₁ et R₃ sont définis comme précédemment, ou bien, R₆ représente un atome d'hydrogène et R₇ représente un groupement protecteur

de la fonction hydroxy, ou bien, R₆ et R₇ forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons, peut être obtenu par estérification du produit de formule :



dans laquelle Troc est défini comme précédemment, au moyen d'un acide ou d'un dérivé de cet acide de formule générale :



dans laquelle R₁ et R₃ sont définis comme précédemment et R₆ et R₇ sont définis comme ci-dessus.

L'estérification au moyen d'un acide de formule générale (XII) peut être effectuée en présence d'un agent de condensation (carbodiimide, carbonate réactif) et d'un agent d'activation (aminopyridines) dans un solvant organique (éther, ester, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés, hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre -10 et 90°C.

L'estérification peut aussi être réalisée en utilisant l'acide de formule générale (XII) sous forme d'anhydride symétrique en opérant en présence d'un agent d'activation (aminopyridines) dans un solvant organique (éthers, esters, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés, hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre 0 et 90°C.

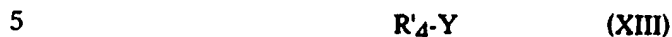
L'estérification peut aussi être réalisée en utilisant l'acide de formule générale (XII) sous forme d'halogénure ou sous forme d'anhydride mixte avec un acide aliphatique ou aromatique, éventuellement préparé in situ, en présence d'une base (amine aliphatique tertiaire) en opérant dans un solvant organique (éthers,

esters, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés, hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre 0 et 80°C.

Le produit de formule (XI) peut être obtenu dans les conditions décrites dans la demande internationale PCT WO 94/01425.

- 5 Le produit de formule générale (III) dans laquelle R_4 représente un radical alcoxy contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcynyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, cycloalcoyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, alcanoyloxy dont la partie alcanoyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcénoyloxy dont la partie alcénoyle contient 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcynoyloxy dont la partie alcynoyle contient 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, cycloalcanoyloxy contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcoxyacétyle dont la partie alcoyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcoylthioacétyle dont la partie alcoyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcoyloxycarbonyloxy dont la partie alcoyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoylthio contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical carboxy, alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, cyano, carbamoyle, N-alcoylcarbamoyle ou N,N-dialcoylcarbamoyle dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou forme avec l'atome d'azote auquel elle est liée un radical hétérocyclique saturé contenant 5 ou 6 chaînons et éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle ou un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, ou bien R_4 représente un radical cabamoyloxy, alcoylcarbamoyloxy dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou dialcoylcarbamoyloxy dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou un radical benzoyloxy ou hétérocyclcarbonyloxy dans lequel la partie hétérocyclique représente un hétérocycle aromatique 5 ou 6 chaînons contenant un ou plusieurs

hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote, et Z_1 est défini comme précédemment, peut être obtenu à partir d'un produit de formule générale (III) dans laquelle Z_1 est défini comme précédemment et R_4 représente un radical hydroxy, par action d'un produit de formule générale :



dans laquelle R'_4 est tel que R'_4-O- est identique à R_4 défini comme précédemment et Y représente un groupe partant tel qu'un atome d'halogène ou un radical alcoylsulfonyle ou arylsulfonyle ou, lorsque R'_4 représente le reste d'un acide carboxylique, tel qu'un radical alcanoyloxy, un radical $-O-R'_4$.

10 Généralement, l'action d'un produit de formule générale (XIII) sur le produit de formule générale (III) défini ci-dessus est effectuée, après métallation éventuelle de la fonction hydroxy en 10 au moyen d'un hydrure de métal alcalin tel que l'hydrure de sodium, d'un amidure de métal alcalin tel que le diisopropylamidure de lithium ou d'un alcoylure de métal alcalin tel que le butyllithium, en opérant dans un solvant
15 organique tel que le diméthylformamide ou le tétrahydrofurane à une température comprise entre -30 et 50°C , suivi éventuellement du remplacement du groupement protecteur de la fonction hydroxy dans les conditions décrites précédemment.

Le produit de formule générale (III) dans laquelle R_4 représente un atome d'hydrogène peut être obtenu à partir d'un produit de formule générale (III) dans
20 laquelle R_4 représente un radical hydroxy dans les conditions décrites par exemple dans les demandes internationales PCT WO 93/06093 ou WO 94/11547 ou par transformation du radical hydroxy représenté par R_4 en dithiocarbonate suivie de la réduction du produit obtenu au moyen d'un hydrure de trialkoylétain, ou encore par réduction en présence d'iodure de samarium.

25 Les nouveaux produits de formule générale (I) obtenus par la mise en oeuvre des procédés selon l'invention peuvent être purifiés selon les méthodes connues telles que la cristallisation ou la chromatographie.

Les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) présentent des propriétés biologiques remarquables.

In vitro, la mesure de l'activité biologique est effectuée sur la tubuline extraite de cerveau de porc par la méthode de M.L. Shelanski et coll., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 70, 765-768 (1973). L'étude de la dépolymérisation des microtubules en tubuline est effectuée selon la méthode de G. Chauvière et coll., C.R. Acad. Sci., 293, série II, 501-503 (1981). Dans cette étude les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) se sont montrés au moins aussi actifs que le taxol et le Taxotère.

In vivo, les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) se sont montrés actifs chez la souris greffée par le mélanome B16 à des doses comprises entre 1 et 10 mg/kg par voie intrapéritonéale, ainsi que sur d'autres tumeurs liquides ou solides.

Les nouveaux produits ont des propriétés anti-tumorales et plus particulièrement une activité sur les tumeurs qui sont résistantes au Taxol® ou au Taxotère®. De telles tumeurs comprennent les tumeurs du colon qui ont une expression élevée du gène *mdr 1* (gène de la multi-drug resistance). La multi-drug resistance est un terme habituel se rapportant à la résistance d'une tumeur à différents produits de structures et de mécanismes d'action différents. Les taxoïdes sont généralement connus pour être fortement reconnus par des tumeurs expérimentales telles que P388/DOX, une lignée cellulaire sélectionnée pour sa résistance à la doxorubicine (DOX) qui exprime *mdr 1*.

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

EXEMPLE 1

Une suspension de 120 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de diacétoxy-4 α ,10 β benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,19 oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α et de 143 mg de chlorure de sodium dans un mélange de 2 cm³ de tétrahydrofurane anhydre et 10 cm³ d'acétonitrile anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon, est portée au reflux pendant 1 heure. Après refroidissement jusqu'à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré sur verre fritté, le résidu solide est

rincé avec 10 cm³ d'acétate d'éthyle, et le filtrat est concentré sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 30°C. On obtient ainsi 90 mg d'une meringue ivoire que l'on purifie par chromatographie préparative sur couche mince de silice [plaques préparatives Merck, Kieselgel 60F254 ; 20 x 20 cm ; épaisseur 0,5 mm ;
 5 dépôt en solution dans le dichlorométhane], en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (5-95 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché par un mélange méthanol-dichlorométhane (25-75 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 30°C, on obtient 65 mg de tert-butoxycarbonylamino-3
 10 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de diacétoxy-4 α ,10 β benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β oxo-9 nor-19 taxadiène-7,11 yle-13 α sous forme de meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. ¹H (600 MHz ; CDCl₃ ; à une température de 333°K, δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,15 (s, 3H : CH₃) ; 1,38 (s, 3H : CH₃) ; 1,42 (s,
 15 9H : C(CH₃)₃) ; 1,72 (s, 3H : CH₃) ; 1,95 (s, 1H : OH) ; 2,00 et de 2,40 à 2,60 (respectivement dd et mt, J = 15 et 3, 1H chacun : CH₂ en 14) ; 2,23 (s, 3H : COCH₃) ; 2,27 (s, 3H : COCH₃) ; 2,52 (AB limite, J_{ab} = 17, 1H chacun : CH₂ en 6) ; 3,47 (d, J = 7,5 Hz, 1H : H en 3) ; 4,20 et 4,30 (2 d, J = 8, 1H chacun : CH₂ en 20) ; 4,25 (s large, 1H : OH en 2') ; 4,64 (mt, 1H : H en 2') ; 4,90 (s large, 1H : H en
 20 5) ; 5,37 (d large, J = 10, 1H : H en 3') ; 5,58 (d, J = 7,5, 1H : H en 2) ; 5,67 (d, J = 10, 1H : CONH) ; 6,00 (dd, J = 6 et 3, 1H : H en 13) ; 6,21 (mt, 1H : H en 7) ; 6,35 (s, 1H : H en 10) ; 7,30 (t, J = 7,5, 1H : H en para de l'aromatique en 3') ; 7,38 (t, J = 7,5, 2H : H en méta de l'aromatique en 3') ; 7,47 (d, J = 7,5, 2H : H en ortho de l'aromatique en 3') ; 7,48 (t, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en méta) ; 7,60 (t, J = 7,5,
 25 1H : OCOC₆H₅ H en para) ; 8,12 (d, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en ortho).

Le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de diacétoxy-4 α ,10 β benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,19 oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 147 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2
 30 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) de diacétoxy-4 α ,10 β

- benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,19 oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α dans 10 cm³ d'une solution 0,1N d'éthanol chlorhydrique est maintenue sous agitation à une température voisine de 20°C pendant 5 heures sous atmosphère d'argon. Le mélange réactionnel est alors dilué avec 50 cm³ d'acétate d'éthyle, 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et 5 cm³ d'eau distillée. Après décantation, la phase organique est lavée avec 3 fois 15 cm³ d'eau distillée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie préparative sur couche mince de silice [4 plaques préparatives Merck, Kieselgel 60F254 ; épaisseur 0,5 mm ; dépôt en solution dans le dichlorométhane], en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (5-95 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit principal par un mélange méthanol-dichlorométhane (25-75 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C, on obtient 120 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de diacétoxy-4 α ,10 β benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,19 oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :
- 20 - spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; à une température de 333°K, δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,24 (s, 3H : CH₃) ; 1,37 (s, 3H : CH₃) ; 1,37 (s, 9H : C(CH₃)₃) ; 1,87 (s, 1H : OH en 1) ; de 2,00 à 2,25 (mt, 2H : CH₂ en 14) ; 2,03 (s, 3H : CH₃) ; de 2,10 à 2,40 et 2,85 (2 mt, 1H chacun : CH₂ en 6) ; 2,25 (s, 3H : COCH₃) ; 2,45 (s, 3H : COCH₃) ; 2,45 (t, J = 6,5, 1H : OH en 19) ; 3,37 (d, J = 6, 1H : OH en 2') ; 3,95 (d, J = 7, 1H : H en 3) ; 4,40 (AB limite, J = 9, 2H : CH₂ en 20) ; 4,65 (mt, 1H : H en 2') ; 4,75 et 4,90 (2 dd, J = 13 et 6,5, 1H chacun : CH₂ en 19) ; 4,97 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,27 (d large, J = 10, 1H : H en 3') ; 5,39 (d, J = 10, 1H : CONH) ; 5,48 (dd, J = 10 et 8, 1H : H en 7) ; 6,19 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; 6,65 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 6,66 (s, 1H : H en 10) ; de 7,30 à 7,45 (mt, 5H : H aromatiques en 3') ; 7,52 (t, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en méta) ; 7,65 (t, J = 7,5, 1H : OCOC₆H₅ H en para) ; 8,15 (d, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en ortho).

- A une solution de 280 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 trihydroxy-1 β ,10 β ,19 oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α dans 5 cm³ de pyridine anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon, à une
- 5 température voisine de 20°C, on ajoute successivement 15 mg de N,N'-diméthyl-amino-4-pyridine puis 0,07 cm³ d'anhydride acétique. Après 2 heures à une température voisine de 20°C, on ajoute 0,07 cm³ d'anhydride acétique. Deux heures plus tard on ajoute de nouveau 0,07 cm³ d'anhydride acétique. Après 2,5 heures à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est dilué avec 25 cm³ d'acétate
- 10 d'éthyle et 5 cm³ d'eau distillée. Après décantation, la phase organique est lavée avec 3 fois 5 cm³ d'eau distillée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 287 mg d'une meringue ivoire que l'on purifie par chromatographie préparative sur couche mince de silice [4 plaques préparatives
- 15 Merck, Kieselgel 60F254 ; épaisseur 0,5 mm ; dépôt en solution dans le dichlorométhane], en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (5-95 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit principal par un mélange méthanol-dichlorométhane (25-75 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine
- 20 de 40°C, on obtient 147 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) de diacétoxy-4 α ,10 β benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,19 oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :
- spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz ; CDCl₃ ; à une température de 333°K, δ en ppm ;
- 25 constantes de couplage J en Hz) : 1,07 (s, 9H : C(CH₃)₃) ; 1,20 (s, 3H : CH₃) ; 1,34 (s, 3H : CH₃) ; 1,67 (s, 3H : CH₃) ; 1,82 (s, 1H : OH en 1) ; 1,91 (mf, 3H : COCH₃) ; 2,02 et 2,06 (2 dd, J = 15 et 8,5, 1H chacun : CH₂ en 14) ; 2,24 et 2,82 (2 mt, 1H chacun : CH₂ en 6) ; 2,24 (s, 3H : COCH₃) ; 2,40 (t, J = 7, 1H : OH en 19) ; 3,84 (s, 3H : ArOCH₃) ; 3,85 (d, J = 7, 1H : H en 3) ; 4,30 et 4,37 (2 d, J = 8, 1H
- 30 chacun : CH₂ en 20) ; 4,58 (d, J = 5, 1H : H en 2') ; 4,71 et 4,83 (2 dd, J = 13 et 7,

1H chacun : CH₂ en 19) ; 4,90 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,45 (dd, J = 10,5 et 7, 1H : H en 7) ; 5,45 (mf, 1H : H en 3') ; 6,07 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; 6,40 (mf, 1H : H en 5') ; 6,54 (s, 1H : H en 10) ; 6,61 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 6,94 (d, J = 8, 2H : H aromatiques en ortho du OCH₃) ; de 7,30 à 7,45 (mt, 7H : H aromatiques en 3' et H aromatiques en méta du OCH₃) ; 7,51 (t, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en méta) ; 7,63 (t, J = 7,5, 1H : OCOC₆H₅ H en para) ; 8,07 (d, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en ortho).

A une suspension de 3,3 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 tétrahydroxy-1β,7β,10β,19 oxo-9 taxène-11 yle-13α et de 1,5 g de tamis moléculaire activé 4Å dans 60 cm³ de dichlorométhane anhydre et 0,97 cm³ de pyridine anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de -35°C, on ajoute goutte à goutte 1,26 cm³ d'anhydride trifluorométhanesulfonique. Après une heure à une température voisine de 0°C, le mélange réactionnel est refroidi à une température voisine de -10°C, dilué avec 20 cm³ d'eau distillée et filtré sur verre fritté garni de célite. Après rinçage du verre fritté avec 20 cm³ de dichlorométhane, et décantation du filtrat, la phase organique est lavée avec 2 fois 25 cm³ d'eau distillée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 3,2 g d'une meringue jaune que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur silice (0,043-0,060 mm) contenu dans une colonne de 2,5 cm de diamètre et 30 cm de hauteur en éluant avec 1 litre de dichlorométhane puis avec un mélange méthanol-dichlorométhane (1-99 en volumes) en recueillant des fractions de 15 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 1,35 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 trihydroxy-1β,10β,19 oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7β taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz ; CDCL₃ ; à une température de 333°K, δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,08 (s, 9H : C(CH₃)₃) ; 1,23 (s, 6H : CH₃) ;

1,56 (s, 3H : CH₃) ; 1,78 (s, 1H : OH en 1) ; 1,93 (mf, 3H : COCH₃) ; de 1,85 à 2,15 et 2,76 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 6) ; de 1,85 à 2,15 et 2,20 (respectivement mt et dd, J = 16 et 9 Hz, 1H chacun : CH₂ en 14) ; 2,48 (t, J = 6 Hz, 1H : OH en 19) ; 3,82 (s, 3H : ArOCH₃) ; 3,90 (d, J = 7, 1H : H en 3) ; 3,96 (s large, 1H : OH en 10) ; 4,30 et 4,45 (2 d, J = 9, 1H chacun : CH₂ en 20) ; 4,58 (d, J = 5, 1H : H en 2') ; 4,75 et 4,86 (2 dd, J = 13 et 6, 1H chacun : CH₂ en 19) ; 4,91 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,30 (s large, 1H : H en 10) ; 5,40 (d, J = 11 et 8, 1H : H en 7) ; 5,45 (mf, 1H : H en 3') ; 6,15 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; 6,40 (mf, 1H : H en 5') ; 6,58 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 6,95 (d, J = 8, 2H : H aromatiques en ortho du OCH₃) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 7H : H aromatiques en 3' et H aromatiques en méta du OCH₃) ; 7,50 (t, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en méta) ; 7,66 (t, J = 7,5, 1H : OCOC₆H₅ H en para) ; 8,06 (d, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en ortho).

A une suspension de 4,4 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β oxo-9 tris-(trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy)-7 β ,10 β ,19 taxène-11 yle-13 α et 4,88 g de zinc en poudre dans 40 cm³ d'acétate d'éthyle, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 20°C, on ajoute goutte à goutte 1,03 cm³ d'acide acétique. Après 2 heures à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est porté à une température voisine de 40°C, et sont ajoutés 4,88 g de zinc en poudre et 1,03 cm³ d'acide acétique. Après 1 heure à une température voisine de 40°C, le mélange réactionnel est refroidi jusqu'à une température voisine de 20°C, dilué avec 200 cm³ d'acétate d'éthyle et 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, filtré sur verre fritté garni de célite. Après rinçage du verre fritté avec 75 cm³ d'acétate d'éthyle, et décantation du filtrat, la phase organique est lavée avec 4 fois 100 cm³ d'eau distillée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 3,3 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 tétrahydroxy-1 β ,7 β ,10 β ,19 oxo-9 taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz ; CDCl_3 ; à une température de 333°K ; δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,07 (s, 9H : $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 1,22 (s, 3H : CH_3) ; 1,24 (s, 3H : CH_3) ; 1,52 (s, 3H : CH_3) ; 1,67 (s, 1H : OH en 1) ; 1,85 (mf, 3H : COCH_3) ; de 1,85 à 2,10 et 2,68 (2 mt, 1H chacun : CH_2 6) ; de 1,85 à 2,10 et 2,14
 5 (respectivement mt et dd, J = 16 et 9, 1H chacun : CH_2 en 14) ; 2,68 (d, J = 10, 1H : OH en 7) ; 3,21 (dd, J = 8 et 5, 1H : OH en 19) ; 3,80 (d, J = 7, 1H : H en 3) ; 3,83 (s, 3H : ArOCH_3) ; 4,02 (s large, 1H : OH en 10) ; 4,02 et 4,30 (2 d, J = 9, 1H chacun : CH_2 en 20) ; 4,28 (mt, 1H : H en 7) ; 4,57 (d, J = 5, 1H : H en 2') ; 4,71 et 4,80 (2 dd, respectivement J = 13 et 5 et J = 13 et 8, 1H chacun : CH_2 en 19) ; 4,94
 10 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,20 (s large, 1H : H en 10) ; 5,42 (mf, 1H : H en 3') ; 5,80 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 6,14 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; 6,39 (mf, 1H : H en 5') ; 6,94 (d, J = 8, 2H : H aromatiques en ortho du OCH_3) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 7H : H aromatiques en 3' et H aromatiques en méta du OCH_3) ; 7,50 (t, J = 7,5, 2H : OCOC_6H_5 H en méta) ; 7,63 (t, J = 7,5, 1H : OCOC_6H_5 H en para) ; 8,03 (d,
 15 J = 7,5, 2H : OCOC_6H_5 H en ortho).

A une solution de 10,86 g d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β oxo-9 tris-(trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy)-7 β ,10 β ,19 taxène-11 et 5,19 g d'acide (2R,4S,5R)-tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique-5-(2R,4S,5R) dans 150 cm³ d'acétate d'éthyle,
 20 maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 20°C, on ajoute successivement 3,3 g de dicyclohexylcarbodiimide puis 0,366 g de N,N'-diméthylamino-4 pyridine. Après 16 heures, à une température voisine de 20°C, la suspension obtenue est filtrée sur verre fritté. Après rinçage du verre fritté avec 50 cm³ d'acétate d'éthyle, le filtrat est dilué avec 100 cm³ d'acétate d'éthyle, lavé par
 25 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, puis par 4 fois 100 cm³ d'eau distillée, séché sur sulfate de magnésium, filtré sur verre fritté puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 15,7 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α
 30 époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β oxo-9 tris-(trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy)-7 β ,10 β ,19

taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz ; CDCl_3 ; à une température de 333°K, δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,06 (s, 9H : $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 1,27 (s, 3H : CH_3) ; 1,33 (s, 3H : CH_3) ; 1,68 (s, 3H : CH_3) ; 1,86 et 2,65 (2 mt, 1H chacun : CH_2 en 6) ; 1,92 (s, 3H : COCH_3) ; 2,07 et 2,26 (2 dd, J = 15,5 et 9, 1H chacun : CH_2 en 14) ; 3,84 (s, 3H : ArOCH_3) ; 3,94 (d, J = 7, 1H : H en 3) ; 4,17 et 4,34 (2 d, J = 9, 1H chacun : CH_2 en 20) ; 4,58 (d, J = 5, 1H : H en 2') ; 4,61 et 4,93 (2 d, J = 12, 1H chacun : $\text{COOCH}_2\text{CCl}_3$) ; 4,75 et 4,81 (2 d, J = 12, 1H chacun : $\text{COOCH}_2\text{CCl}_3$) ; 4,75 et 4,99 (2 d, J = 12, 1H chacun : $\text{COOCH}_2\text{CCl}_3$) ; 4,92 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,43 (d, J = 5, 1H : H en 3') ; 5,43 (AB limite, J = 10,5, 2H : CH_2 en 19) ; 5,58 (dd, J = 10,5 et 7, 1H : H en 7) ; 6,13 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; 6,20 (s, 1H : H en 10) ; 6,38 (s, 1H : H en 5') ; 6,39 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 6,94 (d, J = 8, 2H : H aromatiques en ortho du OCH_3) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 7H : H aromatiques en 3' et H aromatiques en méta du OCH_3) ; 7,50 (t, J = 7,5, 2H : OCOC_6H_5 H en méta) ; 7,62 (t, J = 7,5, 1H : OCOC_6H_5 H en para) ; 8,04 (d, J = 7,5, 2H : OCOC_6H_5 H en ortho).

EXEMPLE 2

- Une suspension de 187,3 mg de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 α benzyloxy-2 α époxy-5 β ,20 trihydroxy-1 β ,10 β ,19 oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α , 112 mg de tamis moléculaire 4Å activé et de 171 mg de chlorure de sodium dans un mélange de 1,7 cm³ de tétrahydrofurane anhydre et 6,8 cm³ d'acétonitrile anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon, est portée au reflux pendant 1,5 heure. Après refroidissement jusqu'à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré sur verre fritté, le résidu solide est rincé avec 10 cm³ d'acétonitrile, et le filtrat est concentré sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie préparative sur couche mince de silice [4 plaques préparatives Merck, Kieselgel 60F254 ; 20 x 20 cm ; épaisseur 0,5 mm ; dépôt en solution dans le dichlorométhane], en éluant par un mélange méthanol-

dichlorométhane (3-97 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché par un mélange méthanol-dichlorométhane (15-85 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C, on obtient 55 mg de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,10 β oxo-9 nor-19 taxadiène-7,11 yle-13 α sous forme de meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz ; CDCl_3 ; δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,13 (mf, 9H : $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 1,20 (s, 3H : CH_3) ; 1,31 (s, 3H : CH_3) ; 1,70 (s, 3H : CH_3) ; 1,73 (s, 3H : CH_3) ; 1,83 (s, 6H : CH_3 et COCH_3) ; 1,90 et 2,43 (2 dd, respectivement J = 16 et 6 et J = 16 et 10, 1 H chacun : CH_2 en 14) ; 1,95 (s, 1H : OH en 1) ; 2,45 et 2,60 (2 d larges, J = 18, 1H chacun : CH_2 en 6) ; 3,40 (d large, J = 8, 1H : H en 3) ; 3,78 (mf, 1H : OH en 10) ; 4,10 et 4,26 (2 d, J = 8, 2H : CH_2 en 20) ; 4,56 (d, J = 6, 1H : H en 2') ; 4,88 (s large, 1H : H en 5) ; 5,19 (mf, 1H : H en 3') ; 5,19 (s, 1H : H en 10) ; 5,50 (d, J = 8, 1H : H en 2) ; 6,03 (dd, J = 10 et 6, 1H : H en 13) ; 6,27 (mt, 1H : H en 7) ; 7,35 (mt, 5H : H aromatiques en 3') ; 7,48 (t, J = 7,5, 2H : OCOC_6H_5 H en méta) ; 7,62 (t, J = 7,5, 1H : OCOC_6H_5 H en para) ; 8,08 (d, J = 7,5, 2H : OCOC_6H_5 H en ortho).

Le tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,10 β oxo-9 nor-19 taxadiène-7,11 yle-13 α traité par l'acide formique à 20°C fournit l'amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 α -benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,10 β oxo-9 nor-19 taxadiène-7,11 yle-13 α qui réagit avec le dicarbonate de di-tert-butyle en présence d'hydrogénocarbonate de sodium dans le dichlorométhane à 20°C fournit le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 α -benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,10 β oxo-9 nor-19 taxadiène-7,11 yle-13 α .

Le tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 trihydroxy-1 β ,10 β ,19 oxo-9

trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α peut être préparé de la manière suivante :

A une suspension de 316 mg de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20
5 tétrahydroxy-1 β ,7 β ,10 β ,19 oxo-9 taxène-11 yle-13 α et de 25 mg de tamis moléculaire activé 4 Å dans 3 cm³ de dichlorométhane anhydre et 0,12 cm³ de pyridine anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de -35°C, on ajoute goutte à goutte 0,155 cm³ d'anhydride trifluorométhanesulfonique. Après 50 minutes à une température voisine de 0°C, le mélange réactionnel est
10 refroidi à une température voisine de -15°C, dilué avec 5 cm³ d'eau distillée, 3 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium et 10 cm³ de dichlorométhane. Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec 5 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec 5 cm³ d'eau distillée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté puis concentrée à sec sous pression
15 réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 373,6 mg d'un produit brut que l'on purifie par chromatographie préparative sur couche mince de silice [10 plaques préparatives Merck Kieselgel 60F254 ; 20 x 20 cm ; épaisseur 1 mm ; dépôt en solution dans le dichlorométhane], en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (5-95 en volumes). Après élution de la zone correspondant
20 au produit recherché par un mélange méthanol-dichlorométhane (15-85 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C, on obtient 187,3 mg de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 trihydroxy-1 β ,10 β ,19 oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-
25 11 yle-13 α sous forme de meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz ; CDCl₃ ; à une température de 333°K ; δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,23 (s, 9H : C(CH₃)₃) ; 1,29 (s, 6H : CH₃) ; 1,75 (s, 1H : OH en 1) ; 1,79 (s, 3H : CH₃) ; 1,85 (s, 3H : CH₃) ; 2,01 (s, 3H : COCH₃) ; 2,03 (s, 3H : CH₃) ; 2,12 et 2,23 (2 dd, J = 16 et 9, 1 H chacun : CH₂ en
30

14) ; 2,13 et 2,81 (2 mts. 1H chacun : CH₂ en 6) ; 2,39 (t, J = 7, 1H : OH en 19) ; 3,91 (s large, 1H : OH en 10) ; 4,03 (d, J = 7, 1H : H en 3) ; 4,37 (AB limite, J = 9, 2H : CH₂ en 20) ; 4,47 (d, J = 7, 1H : H en 2') ; 4,78 et 4,89 (2 dd, J = 12 et 7, 1H chacun : CH₂ en 19) ; 4,94 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,17 (d, J = 7, 1H : H en 3') ; 5,43 (s large, 1H : H en 10) ; 5,50 (dd, J = 11 et 8, 1H : H en 7) ; 6,30 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; 6,58 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 7,38 (mt, 5H : H aromatiques en 3') ; 7,50 (t, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en méta) ; 7,63 (t, J = 7,5, 1H : OCOC₆H₅ H en para) ; 8,07 (d, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en ortho).

Le tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-
 10 (4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 tétrahydroxy-1β,7β,10β,19 oxo-9 taxène-11 yle-13α peut être préparé de la manière suivante :

A une suspension de 500 mg de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β oxo-9 tris-(trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy)-7β,10β,19 taxène-11 yle-
 15 13α et 585 mg de zinc en poudre dans 1,5 cm³ d'acétate d'éthyle, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 20°C, on ajoute goutte à goutte 0,117 cm³ d'acide acétique. Après 20 minutes à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est dilué avec 15 cm³ d'acétate d'éthyle, 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et 5 cm³ d'eau distillée, filtré sur
 20 verre fritté garni de célite. Après rinçage du verre fritté avec 5 cm³ d'acétate d'éthyle, et décantation du filtrat, la phase aqueuse est extraite avec 5 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec 5 cm³ d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur verre fritté puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 316 mg de tert-
 25 butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 tétrahydroxy-1β,7β,10β,19 oxo-9 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz ; CDCl₃ ; δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,10 (mf, 9H : C(CH₃)₃) ; 1,24 (s, 3H : CH₃) ; 1,27 (s, 3H : CH₃) ; 1,67 (mf, 1H : OH en 1) ; 1,77 (s, 3H : CH₃) ; 1,82 (s, 3H : CH₃) ; 1,88 (s, 3H : CH₃) ; 2,01
 30 (s, 3H : COCH₃) ; 2,05 et 2,70 (2 mt, 1H chacun : CH₂ en 6) ; 2,12 (AB limite, J =

15 et 9, 2H : CH₂ en 14) ; 3,20 (mf, 1H : OH) ; 3,96 (d, J = 7, 1H : H en 3) ; 4,07 et 4,32 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH₂ en 20) ; 4,07 (mf, 1H : OH) ; 4,39 (mt, 1H : H en 7) ; 4,46 (d, J = 7, 1H : H en 2') ; 4,74 et 4,81 (respectivement d large et dd, J = 11 et J = 11 et 4, 1H chacun : CH₂ en 19) ; 4,98 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,08 (mf, 1H : H en 3') ; 5,28 (s, 1H : H en 10) ; 5,82 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 6,27 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; 7,35 (mt, 5H : H aromatiques en 3') ; 7,50 (t, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en méta) ; 7,63 (t, J = 7,5, 1H : OCOC₆H₅ H en para) ; 8,04 (d, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en ortho).

Le tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-
 10 (4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β oxo-9 tri-((trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy)-7β,10β,19 taxène-11 yle-13α peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 10,9 g d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β oxo-9 tris-(trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy)-7β,10β,19 taxène-11 et
 15 4,19 g d'acide tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylique-5-(4S,5R) dans 50 cm³ de toluène anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 20°C, on ajoute successivement 3,31 g de dicyclohexylcarbodiimide puis 0,370 g de N,N'-diméthylamino-4 pyridine. Après 20 heures, à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel brut est purifié
 20 directement par dépôt sur une colonne de chromatographie à pression atmosphérique contenant 400 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 5 cm de diamètre, en éluant avec un mélange méthanol-dichlorométhane (0,5-99,5 puis 1-99 en volumes) en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à
 25 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 11,0 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β oxo-9 tris-(trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy)-7β,10β,19 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz ; CDCl_3 ; à une température de 333°K ; δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,22 (mf, 9H : $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 1,31 (s, 3H : CH_3) ; 1,37 (s, 3H : CH_3) ; 1,77 (s, 3H : CH_3) ; 1,85 (s, 3H : CH_3) ; 1,85 et 2,69 (2 mt, 1H chacun : CH_2 en 6) ; 2,01 (s, 3H : CH_3) ; 2,09 (s, 3H : COCH_3) ; 2,14 et 2,25 (2 dd, J = 15 et 9, 1H chacun : CH_2 en 14) ; 4,03 (d, J = 7, 1H : H en 3) ; 4,20 et 4,37 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH_2 en 20) ; 4,49 (d, J = 7, 1H : H en 2') ; 4,64 et 4,94 (2 d, J = 12, 1H chacun : $\text{COOCH}_2\text{CCl}_3$) ; 4,78 et 4,82 (2 d, J = 12, 1H chacun : $\text{COOCH}_2\text{CCl}_3$) ; 4,78 et 4,97 (2 d, J = 12, 1H chacun : $\text{COOCH}_2\text{CCl}_3$) ; 4,96 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,16 (d, J = 7, 1H : H en 3') ; 5,44 et 5,49 (2 d, J = 10, 2H : CH_2 en 19) ; 5,66 (dd, J = 11 et 8, 1H : H en 7) ; 6,29 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; 6,29 (s, 1H : H en 10) ; 6,44 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; de 7,30 à 7,45 (mt, 5H : H aromatiques en 3') ; 7,50 (t, J = 7,5, 2H : OCOC_6H_5 H en méta) ; 7,63 (t, J = 7,5, 1H : OCOC_6H_5 H en para) ; 8,07 (d, J = 7,5, 2H : OCOC_6H_5 H en ortho).

Les nouveaux produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) manifestent une activité inhibitrice significative de la prolifération cellulaire anormale et possèdent des propriétés thérapeutiques permettant le traitement de malades ayant des conditions pathologiques associées à une prolifération cellulaire anormale. Les conditions pathologiques incluent la prolifération cellulaire anormale de cellules malignes ou non malignes de divers tissus et/ou organes, comprenant, de manière non limitative, les tissus musculaires, osseux ou conjonctifs, la peau, le cerveau, les poumons, les organes sexuels, les systèmes lymphatiques ou rénaux, les cellules mammaires ou sanguines, le foie, l'appareil digestif, le pancréas et les glandes thyroïdes ou adrénales. Ces conditions pathologiques peuvent inclure également le psoriasis, les tumeurs solides, les cancers de l'ovaire, du sein, du cerveau, de la prostate, du colon, de l'estomac, du rein ou des testicules, le sarcome de Kaposi, le cholangiocarcinome, le choriocarcinome, le neuroblastome, la tumeur de Wilms, la maladie de Hodgkin, les mélanomes, les myélomes multiples, les leucémies lymphocytaires chroniques, les lymphomes granulocytaires aigus ou chroniques. Les nouveaux produits selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement du cancer de l'ovaire. Les produits selon

l'invention peuvent être utilisés pour prévenir ou retarder l'apparition ou la réapparition des conditions pathologiques ou pour traiter ces conditions pathologiques.

5 Les produits selon l'invention peuvent être administrés à un malade selon différentes formes adaptées à la voie d'administration choisie qui, de préférence, est la voie parentérale. L'administration par voie parentérale comprend les administrations intraveineuse, intrapéritonéale, intramusculaire ou sous-cutanée. Plus particulièrement préférée est l'administration intrapéritonéale ou intraveineuse.

10 La présente invention comprend également les compositions pharmaceutiques qui contiennent au moins un produit de formule générale (I) en une quantité suffisante adaptée à l'emploi en thérapeutique humaine ou vétérinaire. Les compositions peuvent être préparées selon les méthodes habituelles en utilisant un ou plusieurs adjuvants, supports ou excipients pharmaceutiquement acceptables. Les supports convenables incluent les diluants, les milieux aqueux stériles et divers solvants non toxiques. De préférence les compositions se présentent sous forme de solutions ou de suspensions aqueuses, de solutions injectables qui peuvent contenir des agents émulsifiants, des colorants, des préservatifs ou des stabilisants. Cependant, les compositions peuvent aussi se présenter sous forme de comprimés, de pilules, de poudres ou de granulés administrables par voie orale.

20 Le choix des adjuvants ou excipients peut être déterminé par la solubilité et les propriétés chimiques du produit, le mode particulier d'administration et les bonnes pratiques pharmaceutiques.

Pour l'administration parentérale, on utilise des solutions ou des suspensions stériles aqueuses ou non aqueuses. Pour la préparation de solutions ou de suspensions non aqueuses peuvent être utilisés des huiles végétales naturelles telle que l'huile d'olive, l'huile de sésame ou l'huile de paraffine ou les esters organiques injectables tel que l'oléate d'éthyle. Les solutions stériles aqueuses peuvent être constituées d'une solution d'un sel pharmaceutiquement acceptable en solution dans de l'eau. Les solutions aqueuses conviennent pour l'administration intraveineuse dans la mesure où le pH est convenablement ajusté et où l'isotonicité est réalisée, par exemple, par une

25
30

quantité suffisante de chlorure de sodium ou de glucose. La stérilisation peut être réalisée par chauffage ou par tout autre moyen qui n'altère pas la composition.

Il est bien entendu que tous les produits entrant dans les compositions selon l'invention doivent être purs et non toxiques pour les quantités utilisées.

5 Les compositions peuvent contenir au moins 0,01 % de produit thérapeutiquement actif. La quantité de produit actif dans une composition est telle qu'une posologie convenable puisse être prescrite. De préférence, les compositions sont préparées de telle façon qu'une dose unitaire contienne de 0,01 à 1000 mg environ de produit actif pour l'administration par voie parentérale.

10 Le traitement thérapeutique peut être effectué concurremment avec d'autres traitements thérapeutiques incluant des médicaments antinéoplastiques, des anticorps monoclonaux, des thérapies immunologiques ou des radiothérapies ou des modificateurs des réponses biologiques. Les modificateurs des réponses incluent, de manière non limitative, les lymphokines et les cytokines telles que les interleukines, les interférons (α , β ou δ) et le TNF. D'autres agents chimiothérapeutiques utiles dans le traitement des désordres dus à la prolifération anormale des cellules incluent, de manière non limitative, les agents alkylants tels que les moutardes à l'azote comme la mechlometamine, le cyclophosphamide, le melphalan et le chlorambucil, des sulfonates d'alkyle comme le busulfan, les nitrosourées comme la carmustine, la lomustine, la sémostine et la streptozocine, les triazènes comme la dacarbazine, les antimétabolites comme les analogues de l'acide folique tel que le méthotrexate, les analogues de pyrimidine comme le fluorouracil et la cytarabine, des analogues de purines comme la mercaptopurine et la thioguanine, des produits naturels tels que les alcaloïdes de vinca comme la vinblastine, la vincristine et la vindésine, des épipodophyllotoxines comme l'étoposide et le teniposide, des antibiotiques comme la dactinomycine, la daunorubicine, la doxorubicine, la bléomycine, la plicamycine et la mitomycine, des enzymes comme la L-asparaginase, des agents divers comme les complexes de coordination du platine tel que le cisplatine, les urées substituées telles que l'hydroxyurée, les dérivés de méthylhydrazine comme la procabazine, les supprimeurs adrénocorticoïdes comme le mitotane et l'aminoglutéthymide, les hormones et les antagonistes comme les adrénocorticoïdes comme la prednisone,

25
30

les progestines comme le caproate d'hydroxyprogestérone, l'acétate de méthoxyprogestérone et l'acétate de megestrol, les oestrogènes comme le diéthylstilbestrol et l'éthynylestradiol, les antioestrogènes comme le tamoxifène, les androgènes comme le propionate de testostérone et la fluoxymesterone.

5 Les doses utilisées pour mettre en oeuvre les méthodes selon l'invention sont celles qui permettent un traitement prophylactique ou un maximum de réponse thérapeutique. Les doses varient selon la forme d'administration, le produit particulier sélectionné et les caractéristiques propres du sujet à traiter. En général, les doses sont
10 celles qui sont thérapeutiquement efficaces pour le traitement des désordres dus à une prolifération cellulaire anormale. Les produits selon l'invention peuvent être administrés aussi souvent que nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique désiré. Certains malades peuvent répondre rapidement à des doses relativement fortes ou faibles puis avoir besoin de doses d'entretien faibles ou nulles. Généralement, de faibles doses seront utilisées au début du traitement et, si nécessaire, des doses de plus
15 en plus fortes seront administrées jusqu'à l'obtention d'un effet optimum. Pour d'autres malades il peut être nécessaire d'administrer des doses d'entretien 1 à 8 fois par jour, de préférence 1 à 4 fois, selon les besoins physiologiques du malade considéré. Il est aussi possible que pour certains malades il soit nécessaire de n'utiliser qu'une à deux administrations journalières.

20 Chez l'homme, les doses sont généralement comprises entre 0,01 et 200 mg/kg. Par voie intrapéritonéale, les doses seront en général comprises entre 0,1 et 100 mg/kg et, de préférence entre 0,5 et 50 mg/kg et, encore plus spécifiquement entre 1 et 10 mg/kg. Par voie intraveineuse, les doses sont généralement comprises entre 0,1 et 50 mg/kg et, de préférence entre 0,1 et 5 mg/kg et, encore plus
25 spécifiquement entre 1 et 2 mg/kg. Il est entendu que, pour choisir le dosage le plus approprié, devront être pris en compte la voie d'administration, le poids du malade, son état de santé général, son âge et tous les facteurs qui peuvent influencer sur l'efficacité du traitement.

L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

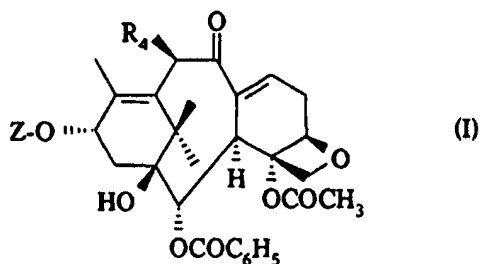
30 **EXEMPLE**

On dissout 40 mg du produit obtenu à l'exemple 1 dans 1 cm³ d'Emulphor EL 620 et 1 cm³ d'éthanol puis la solution est diluée par addition de 18 cm³ de sérum physiologique.

5 La composition est administrée par perfusion pendant 1 heure par introduction dans du soluté physiologique.

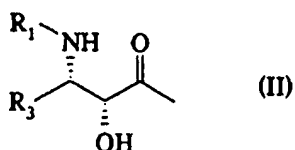
REVENDICATIONS

1 - Nouveaux taxoïdes de formule générale :



dans laquelle

5 Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale :



dans laquelle :

10 R_1 représente un radical benzoyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou trifluorométhyle, thényle ou furoyle ou un radical $R_2-O-CO-$ dans lequel R_2 représente :

15 - un radical alcoyle contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino,

20 pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle

contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle (éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone), cyano, carboxy ou alcoxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

- un radical phényle ou α - ou β -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical hétérocyclique aromatique à 5 chaînons choisi de préférence parmi les radicaux furyle et thiényle,
- ou un radical hétérocyclyle saturé contenant 4 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,

R₃ représente un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle ou α - ou β -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, ayles, aralcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, ou un hétérocycle aromatique ayant 5 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, ayles, amino, alcoylamino, dialcoylamino, alcoxycarbonylamino, acyle, arylcarbonyle, cyano, carboxy, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle ou alcoxycarbonyle, étant entendu que, dans les substituants des radicaux phényle, α - ou β -naphtyle et hétérocyclyles aromatiques, les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone et que les radicaux alcényles et alcynyles

contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou α - ou β -naphtyles,

R_4 représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy ou un radical alcoxy contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcényloxy
5 contenant 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcynyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, cycloalcoyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, alcanoyloxy dont la partie alcanoyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcénoyloxy dont la partie alcénoyle contient 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite
10 ou ramifiée, alcynoyloxy dont la partie alcynoyle contient 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, cycloalcanoyloxy contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcoxyacétyle dont la partie alcoyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcoylthioacétyle dont la partie alcoyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcoyloxycarbonyloxy dont la partie alcoyle contient 1 à 6
15 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoylthio contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical carboxy, alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, cyano, carbamoyle, N-alcoylcarbamoyle ou N,N-dialcoylcarbamoyle dont chaque
20 partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou forme avec l'atome d'azote auquel elle est liée un radical hétérocyclique saturé contenant 5 ou 6 chaînons et éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle ou un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle
25 contient 1 à 4 atomes de carbone, ou bien R_4 représente un radical carbamoyloxy, alcoylcarbamoyloxy dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou dialcoylcarbamoyloxy dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou un radical benzoyloxy ou hétérocyclycarbonyloxy dans lequel la partie hétérocyclique représente un hétérocycle aromatique 5 ou 6 chaînons contenant un ou plusieurs
30 hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote.

2 - Nouveaux taxoïdes selon la revendication 1 pour lesquels Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R_1 représente un radical benzoyle ou un radical $R_2-O-CO-$ dans lequel R_2 représente un radical tert-butyle et R_3 représente un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényle

5 contenant 2 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore) et les radicaux alcoyles (méthyle), alcoxy (méthoxy), dialcoylamino (diméthylamino), acylamino (acétylamino), alcoxycarbonylamino (tert-butoxycarbonylamino) ou trifluorométhyle

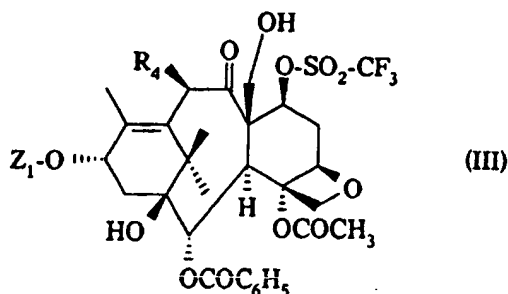
10 ou un radical furyle-2 ou -3, thiényle-2 ou -3 ou thiazolyle-2, -4 ou -5 et R_4 représente un radical hydroxy ou un radical alcoyloxy droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone ou alcanoyloxy contenant 1 à 6 atomes de carbone.

3 - Nouveaux taxoïdes selon la revendication 1 pour lesquels Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R_1 représente

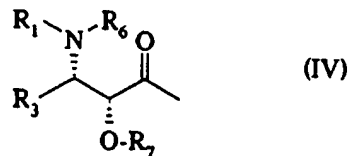
15 un radical benzoyle ou un radical $R_2-O-CO-$ dans lequel R_2 représente un radical tert-butyle et R_3 représente un radical isobutyle, isobutényle, butényle, cyclohexyle, phényle, furyle-2, furyle-3, thiényle-2, thiényle-3, thiazolyle-2, thiazolyle-4 ou thiazolyle-5, R_4 représente un radical hydroxy, méthoxy ou acétoxy.

4 - Procédé de préparation d'un produit selon l'une des revendications 1, 2 ou

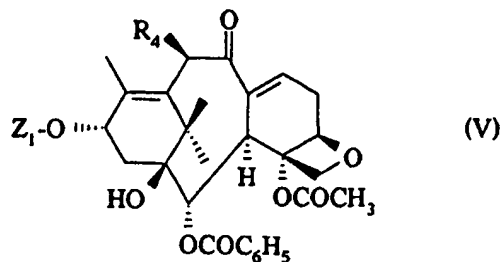
20 3 caractérisé en ce que l'on chauffe en présence d'un agent d'activation tel qu'un halogénure de métal alcalin ou un azoture de métal alcalin ou un sel d'ammonium ou de silice un produit de formule générale :



dans laquelle R_4 est défini comme précédemment et Z_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale :



5 dans laquelle, ou bien, R_6 représente un atome d'hydrogène et R_7 représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy, ou bien, R_6 et R_7 forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons, pour obtenir un produit de formule générale :



10 dans laquelle Z_1 et R_4 sont définis comme précédemment, suivi éventuellement du remplacement des groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène.

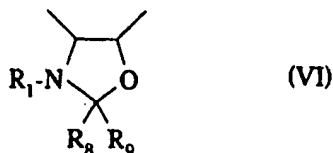
5 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'on effectue la réaction d'élimination dans un solvant organique choisi parmi les éthers et les nitriles pris seuls ou en mélange à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

15 6 - Procédé selon la revendication 5 caractérisé en ce que l'on remplace les groupements protecteurs R_7 et/ou R_6 et R_7 par des atomes d'hydrogène en opérant, selon leur nature, de la manière suivante :

20 1) lorsque R_6 représente un atome d'hydrogène et R_7 représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, on remplace les groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène au moyen d'un acide minéral ou organique utilisé seul ou en mélange en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés, les

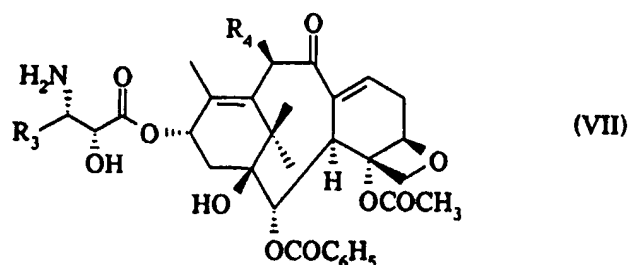
hydrocarbures aromatiques ou les nitriles à une température comprise entre -10 et 60°C, ou au moyen d'une source d'ions fluorures ou par hydrogénation catalytique

2) lorsque R₆ et R₇ forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons et plus particulièrement un cycle oxazolidine de formule générale :



5 dans laquelle R₁ est défini comme précédemment, R₈ et R₉, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aralcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et la partie aryle représente un radical phényle éventuellement substitué par
 10 un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aryle représentant un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou bien R₈ représente un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical trihalométhyle tel que trichlorométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle tel que
 15 trichlorométhyle et R₉ représente un atome d'hydrogène, ou bien R₈ et R₉ forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant 4 à 7 chaînons, on remplace le groupement protecteur formé par R₆ et R₇ par des atomes d'hydrogène en opérant, selon les significations de R₁, R₈ et R₉, de la manière suivante :

20 a) lorsque R₁ représente un radical tert-butoxycarbonyl, R₈ et R₉, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle ou un radical aralcoyle ou aryle, ou bien R₈ représente un radical trihalométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle, et R₉ représente un atome d'hydrogène, ou bien R₈ et R₉ forment ensemble un cycle ayant de 4 à 7 chaînons, on traite l'ester de formule
 25 générale (V) par un acide minéral ou organique éventuellement dans un solvant organique tel qu'un alcool pour obtenir un produit de formule générale :



dans laquelle R_3 et R_4 sont définis comme précédemment, que l'on acyle au moyen de chlorure de benzoyle dans lequel le noyau phényle est éventuellement substitué, de chlorure de thényle, de chlorure de furoyle ou d'un produit de formule générale :



dans laquelle R_2 est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène ou un reste $-O-R_2$ ou $-O-CO-O-R_2$, pour obtenir un produit de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II).

- b) lorsque R_1 représente un radical benzoyle éventuellement substitué, thényle ou furoyle ou un radical R_2O-CO- dans lequel R_2 est défini comme précédemment, R_8 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone et R_9 représente un atome d'hydrogène, on remplace le groupement protecteur formé par R_6 et R_7 par des atomes d'hydrogène en opérant en présence d'un acide minéral ou organique utilisé seul ou en mélange en quantité stoechiométrique ou catalytique, en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise entre -10 et 60°C .

- 7 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un produit selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 pour lequel Z représente un radical de formule générale (II) en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants pharmaceutiquement acceptables et éventuellement un ou plusieurs composés compatibles et pharmacologiquement actifs.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Application No
PCT/FR 96/02030

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D305/14 A61K31/335

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 600 517 (BRISTOL-MYERS) 8 June 1994 see claims ---	1,7
A	FR,A,2 698 871 (RHONE-POULENC) 10 June 1994 see the whole document -----	1,4-7

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earliest document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 February 1997

Date of mailing of the international search report

13.02.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 631 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Intern. Application No

PCT/FR 96/02030

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-600517	08-06-94	US-A- 5380751	10-01-95
		AU-B- 668777	16-05-96
		AU-A- 5212193	16-06-94
		CA-A- 2109861	05-06-94
		CN-A- 1094041	26-10-94
		CZ-A- 9302603	13-07-94
		FI-A- 935381	05-06-94
		HU-A- 65640	28-07-94
		JP-A- 6211823	02-08-94
		NO-A- 934277	06-06-94
		NZ-A- 250343	26-11-96
		PL-A- 301305	13-06-94
		ZA-A- 9308436	11-05-95

FR-A-2698871	10-06-94	AU-A- 5653194	04-07-94
		BG-A- 99713	29-02-96
		CA-A- 2150944	23-06-94
		CN-A- 1094720	09-11-94
		CZ-A- 9501455	18-10-95
		EP-A- 0673372	27-09-95
		FI-A- 952825	08-06-95
		WO-A- 9413654	23-06-94
		HU-A- 73134	28-06-96
		JP-T- 8504425	14-05-96
		NO-A- 952264	08-06-95
		NZ-A- 258592	20-12-96
		PL-A- 309293	02-10-95
		SK-A- 75295	08-11-95
		US-A- 5571917	05-11-96
		US-A- 5576450	19-11-96
		US-A- 5532388	02-07-96
		US-A- 5580997	03-12-96
		US-A- 5580998	03-12-96
		US-A- 5550261	27-08-96
		US-A- 5587493	24-12-96

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No
PCT/FR 96/02030

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07D305/14 A61K31/335

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP,A,0 600 517 (BRISTOL-MYERS) 8 Juin 1994 voir revendications ---	1,7
A	FR,A,2 698 871 (RHONE-POULENC) 10 Juin 1994 voir le document en entier -----	1,4-7

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

7 Février 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

13.02.97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Francois, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. Internationale No

PCT/FR 96/02030

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-600517	08-06-94	US-A- 5380751	10-01-95
		AU-B- 668777	16-05-96
		AU-A- 5212193	16-06-94
		CA-A- 2109861	05-06-94
		CN-A- 1094041	26-10-94
		CZ-A- 9302603	13-07-94
		FI-A- 935381	05-06-94
		HU-A- 65640	28-07-94
		JP-A- 6211823	02-08-94
		NO-A- 934277	06-06-94
		NZ-A- 250343	26-11-96
		PL-A- 301305	13-06-94
		ZA-A- 9308436	11-05-95
FR-A-2698871	10-06-94	AU-A- 5653194	04-07-94
		BG-A- 99713	29-02-96
		CA-A- 2150944	23-06-94
		CN-A- 1094720	09-11-94
		CZ-A- 9501455	18-10-95
		EP-A- 0673372	27-09-95
		FI-A- 952825	08-06-95
		WO-A- 9413654	23-06-94
		HU-A- 73134	28-06-96
		JP-T- 8504425	14-05-96
		NO-A- 952264	08-06-95
		NZ-A- 258592	20-12-96
		PL-A- 309293	02-10-95
		SK-A- 75295	08-11-95
		US-A- 5571917	05-11-96
		US-A- 5576450	19-11-96
		US-A- 5532388	02-07-96
		US-A- 5580997	03-12-96
		US-A- 5580998	03-12-96
		US-A- 5550261	27-08-96
		US-A- 5587493	24-12-96